

⑯ 日本国特許庁 (JP)  
⑰ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開  
昭58-201715

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/70  
// A 61 K 31/40

識別記号  
AAE

府内整理番号  
6675-4C  
6408-4C

⑯ 公開 昭和58年(1983)11月24日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑤ 睡眠の向上方法

⑥ 特 願 昭58-34675  
⑦ 出 願 昭58(1983)3月4日  
優先権主張 ⑧ 1982年3月8日 ⑨ 米国(US)  
⑩ 355967  
⑪ 発明者 リチャード・ジエイ・ウルトマン  
米国マサチューセッツ州ボストン

ン・マールボロ・ストリート19  
3

⑫ 出願人 マサチューセツツ・インスティテュート・オブ・テクノロジー  
米国02139マサチューセツツ州  
ケンブリッジ・マサチューセツツ・アベニュー77  
⑬ 代理人 弁理士 倉内基弘 外1名

明細書

1. 発明の名称 睡眠の向上方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 脳中のセロトニンレベルを増加させるのに有効な量のトリプトファンと、動物中にインシシリソを放出させるのに有効な量の炭水化物とから実質的になることを特徴とする動物における睡眠の開始を促進する組成物。
- (2) 炭水化物が糖である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (3) 糖が蔗糖である特許請求の範囲第2項記載の組成物。
- (4) 糖がグルコースである特許請求の範囲第2項記載の組成物。
- (5) 脳中のドーバミン及び(又は)ノルエピネフリンレベルを維持し又は増加させるのに有効な量のチロシンを含有する特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(6) 炭水化物が糖である特許請求の範囲第5項記載の組成物。

(7) 糖が蔗糖である特許請求の範囲第6項記載の組成物。

(8) 糖がグルコースである特許請求の範囲第6項記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は睡眠開始の促進方法に関するものである。

現在、或る種の薬剤を投与することにより、睡眠開始が促進されかつ睡眠の質が向上されている。一般に、ベンタバカルビタル若しくはダルメイシン(ホフマン・ラ・ロッシュの登録商標)のようなバルビチュレート又はベンゾジアゼピン薬剤が、睡眠開始を促進する際に経口投与されかつ有効であることが判明している。しかしながら、これら薬剤のそれぞれは望ましくない副作用(たとえば翌日の眠気又はアルコール飲料を飲む結果の相乗作用)を示し、或る場合には使用者に対し危険で

さえある。さらに、一般的に使用される睡眠促進剤はしばしば睡眠の重要な面、たとえばREM睡眠を抑制すること及び夢を見ることを阻害する。この特徴は、特に長期間の使用に際しこれら薬剤を不利なものにする。

バルビチュレート又はベンゾジアゼピンにより惹起されるような最もしくない副作用をもたらすことなく、睡眠開始を促進させかつ選択的に睡眠の質を向上させる手段を提供することが極めて望ましい。

本発明は、睡眠開始を促進しあつ睡眠の質を向上させる方法を提供する。本発明は、トリプトファンと炭水化物（インシユリン分泌をもたらす）との組合せが選択的に睡眠開始を促進すると共に睡眠の質を向上させうるという知見に基づいている。トリプトファンとインシユリン分泌性炭水化物との混合物は、そのままで又はチロシンと組合せて投与することができる。これら組成物は、脳中のセロトニン合成の向上に関与するメカニズムによつて機能すると信じられ、この神経伝達剤は

3

睡眠の開始時に關与しあつ恐らく睡眠の質を決定する際に關与するであろう。チロシンは、シナブシスにおけるドーバミン及びノルエピネフリンの先駆体である。その同時投与はセロトニン合成を促進させることができ、しかもドーバミン及び（又は）ノルエピネフリンの合成を減少させることがない。或る場合には、たとえば高血圧症又は抑うつ症を有するヒトにおけるように、脳中のドーバミン及び（又は）ノルエピネフリン合成を低下させないことが重要であり、さらに脳中のノルエピネフリンは最適の睡眠の質を得るために重要である。

本発明によれば、トリプトファンとインシユリン放出性炭水化物とは患者へ単独で又はチロシンと組合せて投与される。トリプトファンの投与は、脳中に攝取されるトリプトファンと競合するような他の中性アミノ酸の血漿中濃度の合計に対するトリプトファンの比を変化させ、それにより脳中のセロトニンレベルを増加させる。さらに、インシユリンを放出する炭水化物の投与は、たとえば

4

ロイシン、イソロイシン、チロシン、フェニルアラニン及びバリンのような血漿中に通常見られる他の大型中性アミノ酸（LNAA）の血漿中レベルを減少させる。したがつて、炭水化物は血漿中におけるこれら他のアミノ酸に対するトリプトファンの血漿中レベルを増大させる。これら効果の両者は、脳中のセロトニンレベルにおける増加を行なう際相乗的である。本発明のメカニズムにつき特定の理論に拘束するつもりはないが、脳中セロトニンレベルの増加は睡眠開始の促進をもたらすよう作用すると信じられる。

本発明に対し代表的な適する炭水化物は蔗糖、ブドウ糖、澱粉、果糖、転化糖、デキストリン、糖重合体（たとえばポリオース）、キシリトール及びそれらの混合物などを包含する。トリプトファン対インシユリン放出性炭水化物の相対的割合は、本発明の組成物中に使用される2種の成分により脳中のセロトニンレベルに対し相乗効果が存在する限り、広範囲に変化することができる。一般に、トリプトファン対炭水化物（グルコースと

して）の重量比は約1:3~1:30、特に一般的には約1:8~1:16の範囲である。本発明の組成物は脳中のセロトニンレベルにおける増加をもたらすのに充分な量で投与されるが、たとえばドーバミン、ノルエピネフリン、アセチルコリン又は非必須アミノ酸のような通常の機能に必要とされる他の神経伝達剤の脳中レベルを著しく減少させるような多量には投与されない。一般に、本発明の組成物は約3~30mg/kgのトリプトファンと25~250mg/kgの炭水化物（グルコース当量）の量で、より一般的には5~25mg/kgのトリプトファンと50~100mg/kgの炭水化物の量にて投与される。経口投与に有用であることが判明した典型的な単位投与量は約0.25g~約2.5g、より一般的には約1g~約10gである。チロシンを投与する場合、これは約3~50mg/kgの量にてトリプトファン対チロシンの重量比を約0.3~3.0、好ましくは約0.5~2.0として投与される。

トリプトファンは単独で又はチロシンと共に、遊離

5

6

アミノ酸として或いはエステル、塩、中性若しくは合成ポリマーとして、或いは食品の成分として投与することができる。投与経路は一般に経口的であり、たとえば錠剤、遅延放出カプセル、ドリンク剤、飲料用甘味料、ウエフラー、キャンディ又はチューインガムである。

本発明により投与されるインシュリン分泌を刺激するのに有効な量のトリプトファンとインシュリン分泌性炭水化物との組合せは、トリプトファン単独の投与よりも相当な利点を与える。眠気をもたらすのに必要とされるトリプトファン単独の投与量（たとえば3～4g/日）は投与するのが不便であり、たとえば胃腸混乱のような望ましくない副作用をもたらすことがある。さらに、これらは膀胱ネオプラシアスに関係するような過剰量の代謝物の形成をもたらすことがあり、また脳中摂取のためのチロシンと競合することにより脳中のカテコールアミン合成を阻害することがある。

#### 例 I

正常な成人志願者に1gのトリプトファンを、

7

くは丸薬を、炭水化物を含有しないか又は10gのグルコース若しくはその均等物で強化した飲料と共に摂取するように命じた。さらに、彼等には次の情報を提供するように命じた（尺度1～10を使用し、10を最大とする）。

1. 夜10時に眠くなる。
2. 夜10時半に眠くなる。
3. 夜11時に眠くなる。
4. 寝床に就てから眠りに落ちるまで経過する時間の推定値。
5. 眠りの質の推定（朝における）。
6. 夜中に目を覚す回数（主観的）。
7. 異常な夢のパターンの存在若しくは不存在（主観的）。
8. 翌日、休めたと感じたかどうか。

一様に被検者は、トリプトファンと炭水化物との両者を摂取した時の方が、トリプトファンだけを摂取した時（或いは他の夜には何も摂取しない時）よりも就寝時間（夜11時）に一層眠くなつたと感じると報告した。さらに、彼等はこれが留

9

10gのグルコースと共に、又はそれなしに消費させそして、トリプトファン、LNAAs及び種々な間隔の後のそれらの比につき血液試料を分析した。比較被検者にはトリプトファンのみを摂取させた。投与1時間後のそれらの結果を第1表に示す。

第1表

血漿中トリプトファン/LNAAsの比

投与量	0.5g試験	1.0g試験	0.5g試験/ 1.0gグルコース	1.0g試験/ 1.0gグルコース
	0.20	0.31	0.29	0.43

第1表に示したように、グルコースは比を約40～50%増加させる効果を有し、これは脳中のトリプトファンレベル及び脳中のセロトニン合成に対し並行的効果をもたらすと予想される。

#### 例 II

頻繁な睡眠障害の経験を持たないが時として直ちに眠りに落ちるのが困難な、通常夜11時頃寝床に就く健全な成人被検者に対し、L-トリプトファンを含有する1個の500mgのカプセル若し

8

ましい感じであると記載した。無関係ではあるが、軽い痛みのため夜間に数回目を覚した1人の被検者は、目を覚した時非常に眠いことに気がつきかつトリプトファンと炭水化物との両者を摂取した夜にはその都度直ちに眠りに復帰することができたと述べている。翌朝の推定による眠りの質はどの処理の後にも良好であり、かつ被検者はどの処理についても夢のパターンにおける変化に關係なかつた。

代理人の氏名 倉内基弘  


同 倉内基弘



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**